DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-209-216

Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии с высоким и промежуточным риском ранней смерти. Часть 3. Влияние на легочную перфузию при высоком и промежуточном риске ранней смерти

О.В. Никитина*, И.П. Михайлов, Н.Е. Кудряшова, Е.В. Мигунова, А.Г. Дорфман, В.И. Авфуков

Отделение неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии
«ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы»
Российская Федерация, 129090 Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

*** Контактная информация:** Никитина Ольга Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы. E-mail: o.v.nikitina@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Преимущество тромболитической терапии (ТЛТ) перед антикоагулянтной (АКТ) у пациентов высокой степени риска ранней смерти (гемодинамические расстройства) при острой легочной эмболии считается доказанным. При промежуточном риске преимущество ТЛТ перед АКТ остается неопределенным. Перфузионная сцинтиграфия легких позволяет провести количественное сравнение изменений легочного кровотока при использовании разных методов лечения в подгруппах высокого и промежуточного риска неблагоприятного исхода.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести сравнение эффективности ТЛТ и АКТ при лечении острой легочной эмболии у пациентов высокого и промежуточного риска ранней смерти по динамике нарушения легочной перфузии.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное нерандомизированное исследование. Вмешательством являлось введение тромболитика. Группа сравнения — пациенты, которым вводили антикоагулянт. Тромболизис пациентам с промежуточным риском назначали при отсутствии потенциальной угрозы геморрагических осложнений, дефиците легочной перфузии свыше 40%, высоком уровне легочной гипертензии и высокой вероятности сердечной декомпенсации. Метод сравнения — количественный результат дефицита легочной перфузии.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Радионуклидные и КТ-исследования проводили на гибридной системе ОФЭКТ/КТ «*Discovery NM/CT* 670» (*GE*, США): перфузию оценивали с 80–120 МБк радиофармпрепарата (РФП) «^{99m}Тс-макротех» (эффективная эквивалентная доза облучения — 0,8–1,3 мЗв), КТ-ангиографию выполняли с 70–100 мл рентгеноконтрастного вещества «Визипак» (эффективная эквивалентная доза облучения — 9,4–10,3 мЗв). Дефект накопления площадью, равной сегменту, принимают за дефицит перфузии в 5% (субсегментарный — 2,5%), площадью, равной нижней доле — 25%, площадью, равной правому легкому — 55%, левому — 45%

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЫБОРКИ

В выборке из 503 человек, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с 2011 по 2016 г., общая летальность составила 14,7% (95% ДИ 11,7; 18,1) (74/503); в том числе при проведении АКТ — 17,8% (95% ДИ 13,5; 22,8) (50/281); при проведении ТЛТ — 10,8% (95% ДИ 7,1; 15,6) (24/222); *p*=0,031, критерий Фишера, *P*=0,60. При высокой степени риска ранней смерти летальность в группе с ТЛТ составила 30,2% (19/63) против 47,1% (32/68) — в группе АКТ; *p*=0,051, критерий Фишера; *P*=0,51. При промежуточном риске ранней смерти она была 3,2% (5/158) и 8,4% (8/214); *p*=0,049, критерий Фишера, *P*=0,54.

Изменения дефицита легочной перфузии в результате лечения проводили у 169 человек, которым своевременно было выполнено первичное и повторное динамическое сцинтиграфическое исследование: у 127 пациентов после тромболизиса (из них 38 — высокого риска и 88 — промежуточного) и у 42, которых лечили антикоагулянтом (5 — высокого риска, 37 — промежуточного). Группы не различались по возрастному и половому составу: средний возраст 59±16; Me 61 (49; 71) и 57±14 лет; Me 58 (43; 67) соответственно; *p*=0,50 критерий Манна–Уитни; мужчины/женщины: 50/77 и 12/30; *p*=0,27, критерий Фишера. Группы различались по наличию онкологического заболевания: в группе АКТ доля пациентов с онкозаболеванием составила 21,4% (9/42), а в группе ТЛТ — 4,7% (6/127), *p*=0,003, тест Фишера, *P*=0,85.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты высокого и промежуточного риска ранней смерти, получившие тромболитик, по исходным характеристикам были существенно тяжелее. Оба метода лечения были результативными. У пациентов высокого риска ранней смерти дефицит перфузии регрессировал: при ТЛТ с 57±10% (Me 60 (50; 65)) до 31±15% (Me 30 (20; 40)), *p*<0,00001, тест Вилкоксона, *Es*=2,08, *P*=1,00; при АКТ с 38±9% (Me 40 (35; 40)) до 14±8% (Me 10 (10; 20)), *p*=0,043, тест Вилкоксона, *Es*=2,72, *P*=0,93. У пациентов промежуточного риска дефицит перфузии регрессировал: при ТЛТ с 48±9% (Me 50 (40; 55)) до 24±13% (Me 20 (15; 30)), *p*<0,00001, тест Вилкоксона; при АКТ с 38±11% (Me 40 (30; 45)) до 24±15% (Me 15 (15; 30)), *p*=0,00003, тест Вилкоксона. Сила эффекта при ТЛТ *Es*=2,16, при АКТ *Es*=1,13. Мощность исследования *P*=1,00 и *P*=0,99.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ Тромболитическая терапия проявила более высокую эффективность в восстановлении легочной перфузии по сравнению с антикоагулянтной при промежуточном риске ранней смерти: сила полученного эффекта от тромболизиса была бóльшей по сравнению с эффектом антикоагулянтной терапии (*Es*=2,16 и *Es*=1,13). Отсутствие эффекта восстановления легочной перфузии при проведении тромболизиса отмечалось реже по сравнению с результатами антикоагулянтной терапии: в 5,5% (95% ДИ 2,2–11,0) против 19,0% (95% ДИ 8,6–34,1).

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическя терапия, антикоагулянтная терапия, перфузионная сцинтиграфия, дефицит легочной перфузии, легочная гипертензия, промежуточный риск ранней смерти

Ссылка для цитирования *Никитина О.В., Михайлов И.П., Кудряшова Н.Е. и др.* Тромболитическая и антикоагулянтная терапия при тромбоэмболии легочной артерии с высоким и промежуточным риском ранней смерти. Часть 3. Влияние на легочную перфузию при высоком и промежуточном риске ранней смерти. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2018; 7(3): 209–216. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-209-216

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарности Исследование не имеет спонсорской поддержки

АКТ — антикоагулянтная терапия
ДИ — доверительный интервал
ОФЭКТ/КТ-ангиография — однофотонная эмиссионная компьютерная томография с компьютерной томографической ангиографией
ТЛТ — тромболитическая терапия
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

Преимущество тромболитической терапии (ТЛТ) перед антикоагулянтной (АКТ) у пациентов высокой степени риска смерти (гемодинамические расстройства) при острой легочной эмболии считается доказанным и отражено в отечественных и зарубежных рекомендациях по лечению тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [1–5]. В то же время имеются репрезентативные данные о недостаточном использовании ТЛТ даже у пациентов с высоким риском смерти. Показательны данные *P.D. Stein* (2012) по всем нестабильным пациентам с легочной эмболией на территории США за период с 1999 по 2008 г.: из 72 230 человек только 21 390 (30%) получали ТЛТ, летальность при этом составила 15% (3105 из 21 390) против 47% (23 820 из 50 840) без ТЛТ (P<0,0001) [6].

Преимущества тромболитического лечения остаются неопределенными для пациентов промежуточного риска. Очевидное снижение летальности, быстрые стабилизация гемодинамики и улучшение оксигенации сопряжены, по данным репрезентативных мета-анализов, с некоторым повышением риска жизнеугрожающих геморрагических осложнений [7–15]. Авторы мета-анализа *Cochrane Collaboration* 2015 г., формулируя рекомендации для дальнейших исследований на основе обобщенных результатов, отмечают важность стратификации гемодинамически стабильных и нестабильных пациентов [16].

Перфузионная сцинтиграфия легких, являясь одним из основных методов оценки дефицита перфузии (особенно при субсегментарной локализации тромбоэмбола), позволяет провести количественное сравнение изменений легочного кровотока при использовании разных методов лечения в подгруппах высокого и промежуточного риска неблагоприятного исхода.

Цель исследования: провести сравнение эффективности ТЛТ и АКТ при лечении острой легочной эмболии у пациентов высокого и промежуточного риска ранней смерти по динамике нарушения легочной перфузии.

Дизайн исследования: проспективное нерандомизированное исследование. Вмешательством являлось введение тромболитика. Группа сравнения — пациенты, которым вводили антикоагулянт. Метод сравнения — количественный результат дефицита легочной перфузии, полученный при проведении перфузионной сцинтиграфии в подгруппах высокого и промежуточного риска ранней смерти при острой легочной эмболии.

Определение риска неблагоприятного исхода проводили по следующим критериям. К высокому риску были отнесены пациенты с признаками расстройств системной гемодинамики: систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст., регистрировавшееся при поступлении и/или на догоспитальном этапе в случаях, когда гипотония была зафиксирована в картах скорой помощи. К группе высокого риска были также отнесены пациенты, у которых анамнестически вместе с внезапно возникшими удушьем и резкой слабостью отмечался сосудистый коллапс с кратковременной утратой сознания, падением из ортостатического положения в горизонтальное в ближайшие несколько часов перед госпитализацией.

К промежуточному риску были отнесены гемодинамически стабильные больные с повышенным уровнем тропонина в крови, признаками дилатации правого желудочка при эхокардиографическом исследовании и/или с оценкой по шкале *PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)* выше 85 баллов. В их числе пациенты с острыми расстройствами сердечного ритма, тахикардией свыше 120 уд. в 1 мин и систолическим давлением выше 90 мм рт.ст. [2].

Тромболитическая терапия пациентам с промежуточным риском назначалась при отсутствии потенциальной угрозы геморрагических осложнений, дефиците легочной перфузии свыше 40%, высоком уровне легочной гипертензии и высокой вероятности сердечной декомпенсации. При наличии признаков нестабильной гемодинамики противопоказанием для

назначения тромболизиса являлся повышенный риск развития кровотечений [1–4].

Критерии включения: возраст старше 15 лет; верифицированный диагноз ТЭЛА методом перфузионной сцинтиграфии и гибридным исследованием — однофотонной эмиссионной компьютерной томографией — ОФЭКТ/КТ-ангиографией легких с внутривенным болюсным контрастированием; высокий и промежуточный риск ранней смерти [2].

Критерии исключения: отрицательный или сомнительный результат легочного сканирования, низкий риск неблагоприятного исхода.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Радионуклидные и КТ-исследования проводили на гибридной системе ОФЭКТ/КТ «*Discovery NM/CT* 670» (*GE*, США): перфузию оценивали с 80–120 МБк радиофармпрепарата «^{99m}Тс-макротех» (эффективная эквивалентная доза облучения — 0,8–1,3 мЗв), КТ-ангиографию выполняли с 70–100 мл рентгеноконтрастного вещества «Визипак» (эффективная эквивалентная доза облучения — 9,4–10,3 мЗв). Суммарная лучевая нагрузка при выполнении гибридного исследования ОФЭКТ/КТ-ангиографии легких составила 10,2–11,6 мЗв. Типичным сцинтиграфическим признаком ТЭЛА является краевой треугольный (клиновидный) дефект перфузии с обращенным к плевре основанием, повторяющийся во всех стандартных проекциях и свидетельствующий об отсутствии регионарного легочного кровотока, причем на сцинтиграммах, как правило, определяется несколько сегментарных и субсегментарных краевых дефектов либо сочетание долевых и сегментарных/субсегментарных дефектов. Для определения суммарного дефицита перфузии каждый дефект накопления площадью, равной сегменту, принимают за дефицит перфузии в 5% (субсегментарный — 2,5%); площадью, равной нижней доле — 25%; площадью, равной правому легкому — 55%; левому — 45% [17].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ *STATISTICA*, *StatSoft Inc.* (США). Нормальность распределений оценивали критерием Шапиро-Уилка (все распределения не соответствовали критерию нормальности). Оценки центральных тенденций и вариаций представлены средними значениями со стандартными отклонениями $M \pm SD$ и медианами с квартильным размахом Me (1-й кв., 3-й кв.).

Для количественных сравнений использовали непараметрические ранговые тесты: для независимых групп — критерий Манна–Уитни; для внутригрупповых динамических сравнений — критерий Вилкоксона. Сравнение долей проводили с помощью 2-стороннего критерия Фишера. Для долевых оценок рассчитывали 95% доверительный интервал (95% ДИ). Точные значения уровня значимости выявленных различий p для каждого сравнения представлены в тексте и таблицах. Пороговым значением считали $p \leqslant 0{,}05$ (контроль ошибки I рода). Для контроля ошибки II рода рассчитывали мощность исследования P; пороговое значение $P \geqslant 0{,}8$ для $\alpha=0{,}05$. Для оценки силы различий рассчитывали стандартизированный эффект (Es) по формуле $M1-M2/(SD1+SD2)/2$. Оценка силы эффекта по *Cohen* (1983) следующая: $Es=0{,}20$ — малый эффект, $Es=0{,}50$ — средний эффект, $Es=0{,}80$ — сильный эффект [18].

Описание выборки. В выборке из 503 человек верификация диагноза «легочная эмболия» методом перфузионной сцинтиграфии была проведена у 381 пациента, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с 2011 по 2016 г.

Общая летальность для всей выборки составила 14,7% (95% ДИ 11,7; 18,1) (74/503); в том числе при проведении АКТ — 17,8% (95% ДИ 13,5; 22,8) (50/281); при проведении ТЛТ — 10,8% (95% ДИ 7,1; 15,6) (24/222); $p=0{,}031$, критерий Фишера, $P=0{,}60$.

При высокой степени риска смерти летальность в группе с ТЛТ составила 30,2% (19/63) против 47,1% (32/68) — с АКТ; $p=0{,}051$, критерийй Фишера; $P=0{,}51$. При промежуточном риске ранней смерти она была 3,2% (5/158) и 8,4% (8/214); $p=0{,}049$, критерий Фишера, $P=0{,}54$.

Частота развития основных осложнений при проведении ТЛТ и АКТ у пациентов с высоким и промежуточным риском ранней смерти представлены в табл. 1. В обеих подгруппах (высокого и промежуточного риска) тромболитический и антикоагулянтный методы лечения не различались по частоте развития геморрагических осложнений, как клинически значимых, включая краниальные кровотечения, так и незначительных эпизодов. У пациентов высокого риска ранней смерти проведение тромболизиса было ассоциировано с более высокой частотой госпитального рецидива легочной эмболии по сравнению с использованием антикоагулянта (27,0% против 11,8%, $p=0{,}044$, тест Фишера, $P=0{,}60$) в отличие от пациентов с промежуточным риском, среди которых подобных различий не было выявлено (10,7 и 11,7%, $p=0{,}869$, тест Фишера, $P=0{,}05$). У больных с промежуточным риском ранней смерти инфарктная пневмония после тромболизиса развивалась реже по сравнению с результатами лечения антикоагулянтом: в 17,6% против 30,0%, $p=0{,}007$, тест Фишера, $P=0{,}41$.

Сравнение эффективности двух методов лечения в группах высокого и промежуточного риска ранней смерти по динамике дефицита легочной перфузии проводили у 169 человек, которым своевременно было выполнено первичное и повторное динамическое сцинтиграфическое исследование: у 127 пациентов после тромболизиса и у 42, которых лечили антикоагулянтом. Группы не различались по возрастному и половому составу: средний возраст 59±16; Me 61 (49; 71) и 57±14 лет; Me 58 (43; 67) соответственно; $p=0{,}50$ критерий Манна–Уитни; мужчины/женщины: 50/77 и 12/30; $p=0{,}27$, критерий Фишера. Группы различались по наличию онкологического заболевания: в группе АКТ доля пациентов с онкозаболеванием составила 21,4% (9/42), а в группе ТЛТ — 4,7% (6/127), $p=0{,}003$, тест Фишера, $P=0{,}85$ (табл. 2).

В группе ТЛТ в подгруппу высокого риска вошли 39 человек, в подгруппу промежуточного риска — 88. В группе АКТ в подгруппу высокого риска вошли 5 человек, а в подгруппу промежуточного риска — 37.

Нефракционированный гепарин вводили в периферическую вену через инфузор в дозе от 1,0 до 1,7 тыс ЕД/ч с переходом к 3–5-м сут на антикоагулянт непрямого действия варфарин. Тромболитик вводили через инфузор в периферическую вену; из представленных 127 пациентов в 95 случаях была использована альтеплаза, в 24 — урокиназа, а в 8 — стрептокиназа. Применяли полную дозу тромболитика.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для сравнения эффективности ТЛТ и АКТ при разном риске наступления неблагоприятного исхода анализировали динамику изменений процента дефицита легочной перфузии и количества пострадавших легочных сегментов до и после лечения. Исходную оценку у всех пациентов проводили в день поступления. Динамику оценивали на следующие сутки после введения тромболитика и на 4–5-е сут после начала проведения АКТ. Предварительный анализ указанных параметров в группе АКТ через сутки от начала введения (по аналогии с ТЛТ) не выявил их статистически значимых различий по сравнению с исходными данными.

Динамика показателей дефицита легочной перфузии в подгруппе высокого риска ранней смерти при проведении ТЛТ и АКТ представлена в табл. 3 и на рис. 1. Оба метода лечения были эффективными — дефицит перфузии статистически значимо снизился: при ТЛТ с 57±10% (Me 60 (50; 65)) до 31±15% (Me 30 (20; 40)), p<0,00001, тест Вилкоксона, P=1,00; при АКТ с 38±9% (Me 40 (35; 40)) до 14±8% (Me 10 (10; 20)), p=0,043, тест Вилкоксона, P=0,93.

В группе ТЛТ исходный дефицит перфузии был статистически значимо выше по сравнению с группой АКТ и соответственно составил 57±10%; Me 60 (50; 65) против 38±9; Me 40 (35; 40); p=0,001, тест Манна–Уитни. Однако сила эффекта оказалась высокой для обоих методов лечения: Es=2,08 и Es=2,72. Второй показатель Es=2,72 (для АКТ) вероятнее всего может считаться завышенным из-за малого числа наблюдений. Однако мощность оказалась высокой для обеих групп: P=1,00 и 0,93 соответственно.

У пациентов промежуточного риска ранней смерти исходный дефицит перфузии также статистически значимо различался и был выше у получивших тромболитик: 48±9% (Me 50 (40; 55)) против 38±11% (Me 40 (30; 45)), p=0,00006, тест Манна–Уитни, P=1,00. При обоих методах лечения дефицит перфузии снизился, и различия были зафиксированы на высоком уровне статистической значимости: при ТЛТ с 48±9% (Me 50 (40; 55)) до 24±13% (Me 20 (15; 30)), p<0,00001, тест Вилкоксона; при АКТ с 38±11% (Me 40 (30; 45)) до 24±15% (Me 15(15; 30)), p= 0,00003, тест Вилкоксона (табл. 4, рис. 2). Однако сила эффекта при ТЛТ оказалась почти вдвое выше по сравнению с результатами АКТ, Es=2,16 и 1,13. Мощность сравнений составила 1,00 и 0,99 соответственно.

Следует отметить, что пациенты как высокого, так и промежуточного риска, получившие тромболитик, по исходным характеристикам были существенно тяжелее: среди них отмечен не только более высокий процент поражения легочной перфузии, но и более выраженная дилатация правого желудочка, более высокое давление в легочной артерии и большая доля пациентов с тяжелыми и декомпенсированными расстройствами кислотно-основного состояния.

Из 169 пациентов у 15 снижения дефицита перфузии в результате лечения не наблюдали. При контрольном динамическом исследовании показатель оставался на прежнем уровне или даже незначительно увеличивался. При проведении тромболизиса подобные наблюдения были более редкими: 7 из 127 (5,5%) против 8 из 42 (19%), p=0,013, тест Фишера, P=0,71.

Таблица 1

Частота развития основных осложнений при проведении тромболитической и антикоагулянтной терапии у пациентов с высоким и промежуточным риском ранней смерти

Table 1

The incidence of basic complications development in patients with high and intermediate risk of early death after thrombolytic and anticoagulant therapy

	Тромболитическая терапия, n=222		Антикоагулянтная терапия, n=281		Тест Фишера, p	Мощность, P
	Высокий риск					
	n=63	%	n=68	%		
Летальность	19/63	30,2	32/68	47,1	0,051	0,51
Кровотечения большие	2/63	3,2	4/68	5,9	0,682	0,11
Кровотечения малые	6/63	9,5	3/68	4,4	0,311	0,21
Кровотечения краниальные	0/63	0	1/68	1,5	1,00	0,15
Госпитальный рецидив ТЭЛА	17/63	27,0	8/68	11,8	0,044	0,60
Инфарктная пневмония	16/63	25,4	17/68	25,0	1,00	0,05
Острые нарушения сердечного ритма	8/63	12,7	8/68	11,8	1,00	0,05
	Промежуточный риск					
	n=159	%	n=213	%		
Летальность	5/159	3,1	18/213	8,5	0,049	0,58
Кровотечения большие	4/159	2,5	5/213	2,3	1,00	0,05
Кровотечения малые	5/159	3,1	17/213	9,0	0,074	0,28
Кровотечения краниальные	2/159	1,3	1/213	0,5	0,578	0,08
Госпитальный рецидив тромбоэмболии легочной артерии	17/159	10,7	25/213	11,7	0,869	0,05
Инфарктная пневмония	28/159	17,6	64/213	30,0	0,007	0,41
Острые нарушения сердечного ритма	14/159	8,8	17/213	8,0	0,850	0,05

Таблица 2

Сравнение антропометрических и клинических данных групп

Table 2

The comparison of anthropometric and clinical data of groups

	Тромболитическая терапия, n=127	Антикоагулянтная терапия, n=42	Тест Фишера, p	Мощность, P
Возраст	59±16; Me 61 (49; 71)	57±14 лет; Me 58 (43; 67)	0,496 (тест Манна–Уитни)	0,12
Пол муж/жен	50/77	12/30	0,268	0,23
Костная травма	11	0	0,067	0,51
Полостная операция	6	5	0,143	0,40
Онкозаболевание	6	9	0,003	0,85
Сахарный диабет	7	2	1,00	0,05
Исходные нарушения ритма, не связанные с тромбоэмболией легочной артерии	14	6	0,586	0,10

Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care. 2018; 7(3): 209–216. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-209-216

Таблица 3

Динамика показателей дефицита легочной перфузии при проведении тромболитической и антикоагулянтной терапии в подгруппе высокого риска ранней смерти

Table 3

The dynamics of pulmonary perfusion deficiency in patients with a high-risk of early death after thrombolytic and anticoagulant therapy

	Исследуемые показатели	Исходные показатели	Динамика в результате лечения	Тест Вилкоксона, *p*	*Es*	*P*
Тромболитическая терапия, *n*=39	Дефицит легочной перфузии в %	57±10 Me 60 (50; 65)	31±15 Me 30 (20; 40)	<0,00001	2,08	1,00
	Число пораженных сегментов	12±2 Me 12 (10; 14)	7±4 Me 6 (4; 9)	0,00003	1,76	1,00
Антикоагулянтная терапия, *n*=5	Дефицит легочной перфузии в %	38±9 Me 40 (35; 40)	14±8 Me 10 (10; 20)	0,043	2,72	0,93
	Число пораженных сегментов	9±1 Me 9 (8; 10)	5±3 Me 5 (3; 6)	0,068	2,25	0,60
Тест Манна–Уитни, *p*		0,001	0,013			
		0,023	0,333			

Таблица 4

Динамика показателей дефицита легочной перфузии при проведении тромболитической и антикоагулянтной терапии в подгруппе промежуточного риска ранней смерти

Table 4

The dynamics of pulmonary perfusion deficiency after thrombolytic and anticoagulant therapy in the subgroup of intermediate risk of early death

	Исследуемые показатели	Исходные показатели	Динамика в результате лечения	Тест Вилкоксона, *p*	*Es*	*P*
Тромболитическая терапия, *n*=88	Дефицит легочной перфузии в %	48±9 Me 50 (40; 55)	24±13 Me 20 (15; 30)	<0,00001	2,16	1,00
	Число пораженных сегментов	10±2 Me 10 (9; 12)	5±3 Me 5 (4; 8)	<0,00001	2,00	1,00
Антикоагулянтная терапия, *n*=37	Дефицит легочной перфузии в %	38±11 Me 40 (30; 45)	24±15 Me 15 (15; 30)	0,00003	1,13	0,99
	Число пораженных сегментов	9±2 Me 9 (8; 10)	6±3 Me 6 (4; 9)	0,002	0,89	0,99
Тест Манна–Уитни, *p*		0,00006 0,003	0,94 0,13			

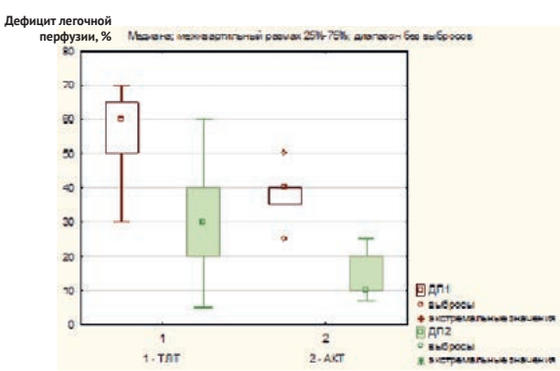

Рис. 1. Динамика дефицита легочной перфузии при проведении тромболитической и антикоагулянтной терапии в подгруппе высокого риска ранней смерти.
Примечания: ДП1 — исходный дефицит перфузии; ДП2 — динамический, изменившийся в результате проводимого лечения показатель дефицита перфузии; АКТ — антикоагулянтная терапия; ТЛТ — тромболитическая терапия

Fig. 1. The dynamics of pulmonary perfusion deficiency after thrombolytic and anticoagulant therapy in the subgroup of high risk of early death.
Notes: PP1 — initial perfusion deficiency; PP2 — changed index of perfusion deficiency as a result of the treatment; ACT — anticoagulant therapy; TLT — thrombolytic therapy

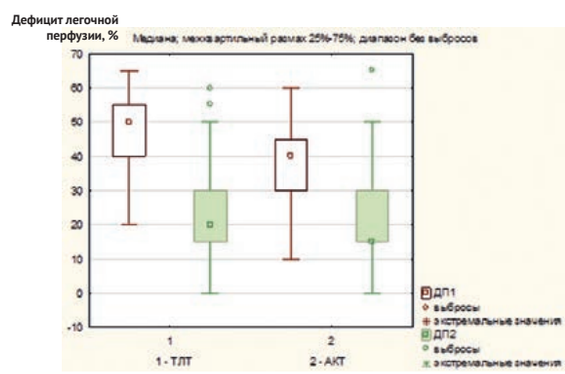

Рис. 2. Динамика показателей дефицита легочной перфузии при проведении тромболитической и антикоагулянтной терапии в подгруппе промежуточного риска ранней смерти.
Примечания: ДП1 — исходный дефицит перфузии; ДП2 — динамический, изменившийся в результате проводимого лечения показатель дефицита перфузии; АКТ — антикоагулянтная терапия; ТЛТ — тромболитическая терапия

Fig. 2. The dynamics of pulmonary perfusion deficiency after thrombolytic and anticoagulant therapy in the subgroup of intermediate risk of early death.
Notes: PP1 — initial perfusion deficiency; PP2 — changed index of perfusion deficiency as a result of the treatment; ACT — anticoagulant therapy; TLT — thrombolytic therapy

ВЫВОДЫ

1. Тромболитическая терапия проявила высокую эффективность в восстановлении легочной перфузии не только у пациентов высокого риска ранней смерти-неблагоприятного исхода, но и в подгруппе промежуточного риска.

2. При промежуточном риске неблагоприятного исхода сила полученного эффекта от тромболизиса была бóльшей по сравнению с эффектом антикоагулянтной терапии (*Es*=2,16 и *Es*=1,13).

3. Отсутствие эффекта восстановления легочной перфузии при проведении тромболизиса отмечалось реже по сравнению с результатами антикоагулянтной терапии: в 5,5% (95% ДИ 2,2–11,0) против 19,0% (95% ДИ 8,6–34,1).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И., Кириенко А.И.* Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. Флебология. 2010; (4, Вып. 2): 3–37.
2. *Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Eur. Heart J. 2014; 35(43): 3033–3069, 3069a–3069k. PMID: 25173341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
3. *Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., et al.* American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008; 133(6, Suppl.): 454S–545S. PMID: 18574272. DOI: 10.1378/chest.08-0658.
4. *Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L., et al.* Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(16): 1788–1830. PMID: 21422387. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
5. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. Thorax. 2003; 58(6): 470–484. PMID: 12775856.
6. *Stein P.D., Matta F.* Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. Am. J. Med. 2012; 125(5): 465–470. PMID: 22325236. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
7. *Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al.* Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N. Engl. J. Med. 2014; 370(15): 1402–1411. PMID: 24716681. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
8. *Konstantinides S.V., Barco S.* Systemic Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism: Who Is a Candidate? Semin Respir Crit Care Med. 2017; 38(1): 56–65. PMID: 28208199. DOI: 10.1055/s-0036-1597560.
9. *Felgendreher R., Härtel D., Brockmeier J. et al.* Acute pulmonary embolism: still a diagnostic and therapeutic challenge? Med Klin Intensivmed Notfmed. 2017; 112(6): 499–509. PMID: 27807613. DOI: 10.1007/s00063-016-0221-5.
10. *Konstantinides S.V., Barco S., Lankeit M., Meyer G.* Management of Pulmonary Embolism: An Update. J Am Coll Cardiol. 2016; 67(8): 976–990. PMID: 26916489. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.061.
11. *Marti C., John G., Konstantinides S. et al.* Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2015; 36(10): 605–614. PMID: 24917641. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu218.
12. *Meyer G., Planquette B., Sanchez O.* Fibrinolysis for Acute Care of Pulmonary Embolism in the Intermediate Risk Patient. Curr Atheroscler Rep. 2015; 17(12): 68. PMID: 26486512. DOI: 10.1007/s11883-015-0546-1.
13. *Marshall P.S., Tapson V., Jiménez D.* Controversies in the Management of Life-Threatening Pulmonary Embolism. Semin Respir Crit Care Med. 2015; 36(6): 835–841. PMID: 26595043. DOI: 10.1055/s-0035-1564733.
14. *Sanchez O., Planquette B., Meyer G.* Management of massive and submassive pulmonary embolism: focus on recent randomized trials. Curr Opin Pulm Med. 2014; 20(5): 393–399. PMID: 25029299. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000089.
15. *Sharifi M., Bay C., Skrocki L. et al.* Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). Am J Cardiol. 2013; 111(2): 273–277. PMID: 2310288. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
16. *Hao Q., Dong B.R., Yue J. et al.* Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst. Rev. 2015; (9): CD004437. PMID: 26419832. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub4.
17. *Савельев В.С., Яблоков Е.Г., Кириенко А.И.* Массивная эмболия легочной артерии. М.: Медицина, 1990. 336 с.
18. *Cohen J.* Statistical power analysis for the behavioral sciences. 2nd ed. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1988. 567 p.

REFERENCES

1. Savel'yev V.S., CHazov E.I., Gusev E.I., et al. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya*. 2010; 4(2): 3–37. (In Russian).
2. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G., et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014; 35(43): 3033–3069, 3069a–3069k. PMID: 25173341. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu283.
3. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G., et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133(6, Suppl): 454S–545S. PMID: 18574272. DOI: 10.1378/chest.08-0658.
4. Jaff M.R., McMurtry M.S., Archer S.L., et al. Management of Massive and Submassive Pulmonary Embolism, Iliofemoral Deep Vein Thrombosis, and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123(16): 1788–1830. PMID: 21422387. DOI: 10.1161/CIR.0b013e318214914f.
5. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax*. 2003; 58(6): 470–484. PMID: 12775856.
6. Stein P.D., Matta F. Thrombolytic therapy in unstable patients with acute pulmonary embolism: saves lives but underused. *Am J Med*. 2012; 125(5): 465–470. PMID: 22325236. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.10.015.
7. Meyer G., Vicaut E., Danays T., et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1402–1411. PMID: 24716681. DOI: 10.1056/NEJMoa1302097.
8. Konstantinides S.V., Barco S. Systemic Thrombolytic Therapy for Acute Pulmonary Embolism: Who Is a Candidate? *Semin Respir Crit Care Med*. 2017; 38(1): 56–65. PMID: 28208199. DOI: 10.1055/s-0036-1597560.
9. Felgendreher R., Härtel D., Brockmeier J., et al. Acute pulmonary embolism: still a diagnostic and therapeutic challenge? *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2017; 112(6): 499–509. PMID: 27807613. DOI: 10.1007/s00063-016-0221-5.
10. Konstantinides S.V., Barco S., Lankeit M., Meyer G. Management of Pulmonary Embolism: An Update. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(8): 976–990. PMID: 26916489. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.061.
11. Marti C., John G., Konstantinides S., et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015; 36(10): 605–614. PMID: 24917641. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu218.
12. Meyer G., Planquette B., Sanchez O. Fibrinolysis for Acute Care of Pulmonary Embolism in the Intermediate Risk Patient. *Curr Atheroscler Rep*. 2015; 17(12): 68. PMID: 26486512. DOI: 10.1007/s11883-015-0546-1.
13. Marshall P.S., Tapson V., Jiménez D. Controversies in the Management of Life-Threatening Pulmonary Embolism. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36(6): 835–841. PMID: 26595043. DOI: 10.1055/s-0035-1564733.
14. Sanchez O., Planquette B., Meyer G. Management of massive and submassive pulmonary embolism: focus on recent randomized trials. *Curr Opin Pulm Med*. 2014; 20(5): 393–399. PMID: 25029299. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000089.
15. Sharifi M., Bay C., Skrocki L., et al. Moderate pulmonary embolism treated with thrombolysis (from the "MOPETT" Trial). *Am J Cardiol*. 2013; 111(2): 273–277. PMID: 2310288. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.09.027.
16. Hao Q., Dong B.R., Yue J., et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (9): CD004437. PMID: 26419832. DOI: 10.1002/14651858.CD004437.pub4.
17. Savel'yev V.S., YAblokov E.G., Kiriyenko A.I. *Massive embolism of the pulmonary artery*. Moscow: Meditsina Publ., 1990. 336 p. (In Russian).
18. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 1988. 567 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитина Ольга Владимировна	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0002-3516-5492.
Михайлов Игорь Петрович	доктор медицинских наук, заведующий научным отделением неотложной сосудистой хирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0003-0265-8685.
Кудряшова Наталья Евгеньевна	доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения радиоизотопной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0003-1647-1635.
Мигунова Екатерина Валентиновна	кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радиоизотопной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0001-7521-487x.
Дорфман Александр Григорьевич	доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы».
Авфуков Владимир Иванович	кандидат медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для хирургических больных ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», ORCID: 0000-0001-6736-9265.

Received on 26.01.2018
Accepted on 18.02.2018

Поступила в редакцию 26.01.2018
Принята к печати 18.02.2018

Thrombolytic and Anticoagulant Therapy for Pulmonary Embolism with High and Intermendiate Risk of Early Death. Part 3. An Effect on Pulmonary Perfusion with High and Intermediate Risk of Early Death

O.V. Nikitina*, I.P. Mikhailov, N.Y. Kudryashova, E.V. Migunova, A.G. Dorfman, V.I. Avfukov

Department of resuscitation and intensive care for surgical patients
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department
Bolshaya Sukharevskaya Square, 3, Moscow 129090, Russian Federation

*** Contacts:** Olga V. Nikitina, Cand. Med. Sci., Senior Researcher, Department of Resucitation and Intensive Care for Surgical Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department. Email: o.v.nikitina@mail.ru

BACKGROUND The advantage of thrombolytic therapy (TLT) over anticoagulant therapy(ACT) in patients with a high risk of early death (hemodynamic disorders) in acute pulmonary embolism is considered proven. But the advantage of thrombolytic therapy over anticoagulant therapy remains uncertain in patients with an intermediate risk. Perfusion lung scintigraphy helps provide a quantitative comparison of changes in pulmonary blood flow with the use of different treatment methods in subgroups of high and intermediate risk of an adverse outcome.

THE AIM OF STUDY is to compare the effectiveness of thrombolytic and anticoagulant therapy in the treatment of acute pulmonary embolism in patients with a high and intermediate risk of early death in terms of the dynamics of pulmonary perfusion disorders.

STUDY DESIGN: a prospective non-randomized study. The introduction of a thrombolytic was cosidered as intervention. The comparison group consisted of patients who received an anticoagulant. Thrombolysis in patients with intermediate risk was indicated in the absence of a potential threat of hemorrhagic complications, a deficit of pulmonary perfusion above 40%, a high level of pulmonary hypertension and a high probability of cardiac decompensation. The method of comparison was the quantitative result of pulmonary perfusion deficiency.

DESCRIPTION OF THE METHOD Radionuclide and CT studies were carried out using a hybrid system SPECT/CT Discovery NM/CT 670 (GE, USA): the perfusion was evaluated with 80–120 MBq of ^{99m}Tc macrotech radiopharmaceutical (RP) (effective equivalent dose of 0.8–1.3 mSv), CT angiography was performed with 70–100 ml of radiopaque substance Visipaque (effective equivalent dose of irradiation 9.4–10.3 mSv). The accumulation deficit of an area equal to a segment was counted as a perfusion deficiency of 5% (subsegmental 2.5%), inferior lobe — 25%, an area equal to the right lung — 55%, the left lung — 45%.

CHARACTERISTICS OF THE SAMPLE In a sample of 503 patients who received treatment at the Intensive Care Unit for Surgical Patients of the N.V. Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine from 2011 to 2016, the overall mortality rate was 14.7% (95% CI 11.7; 18.1) (74/503); anticoagulation therapy — 17.8% (95% CI 13.5; 22.8) (50/281); thrombolytic therapy — 10.8% (95% CI 7.1; 15.6) (24/222); p=0.031, Fisher's test, P=0.60. At a high risk of death, the mortality rate in the thrombolytic therapy group was 30.2% (19/63) versus 47.1% (32/68) in the anticoagulant therapy group; p=0.051, the Fisher's test; P=0.51. At an intermediate risk, it was 3.2% (5/158) and 8.4% (8/214); p=0.049, the Fisher's test, P=0.54.

Changes in pulmonary perfusion deficiency as a result of treatment were performed in 169 patients who promptly underwent a primary and repeated dynamic scintigraphic study: 127 patients after thrombolysis (of which 38 patients had a high risk and 88 had an intermediate risk) and 42 patients who were treated with an anticoagulant (5 — high risk, 37 — intermediate risk). The groups did not differ in age and gender composition: the mean age was 59±16; Me 61 (49; 71) and 57±14 years; Me 58 (43; 67), respectively; p=0.50 (Mann–Whitney test); men/women: 50/77 and 12/30; p=0.27, the Fisher's test. The groups differed in the presence of cancer: in the ACT group, the proportion of patients with cancer was 21.4% (9/42), and in the TLT group it was 4.7% (6/127), p=0.003, the Fisher's test, P=0.85.

RESULTS Patients of high and intermediate risk, who received thrombolysis, were in a significantly more serious condition in terms of baseline characteristics. Both methods of treatment were effective. In high-risk patients, perfusion deficiency regressed: from 57±10% (Me 60 (50; 65)) to 31±15% (Me 30 (20; 40)), p<0.00001 (Wilcoxon test), Es=2.08, P=1.00 after TLT; from 38±9% (Me 40 (35; 40)) to 14±8% (Me 10 (10; 20)), p=0.043 (Wilcoxon test), Es=2.72, P=0.93 after ACT. In patients with intermediate risk, perfusion deficiency regressed: from 48±9% (Me 50 (40, 55)) to 24±13% (Me 20 (15; 30)), p<0.00001 (Wilcoxon test) after TLT; from 38±11% (Me 40 (30; 45)) to 24±15% (Me 15 (15; 30)), p=0.00003 (Wilcoxon test) after ACT. The effect size for TLT was Es=2.16, for ACT Es=1.13. The power of the study was P=1.00 and P=0.99.

CONCLUSION Thrombolytic therapy was more effective in restoring pulmonary perfusion compared to anticoagulants in patients with an intermediate risk of early death: the effect of thrombolysis was greater than that of anticoagulant therapy (Es=2.16 and Es=1.13).

The absence of the effect of restoring pulmonary perfusion during thrombolysis was noted less frequently compared to the results of anticoagulant therapy: in 5.5% (95% CI 2.2–11.0) vs. 19.0% (95% CI 8.6–34.1).

Key words: pulmonary embolism, thrombolytic therapy, anticoagulant therapy, perfusion scintigraphy, pulmonary perfusion deficiency, pulmonary hypertension, intermediate risk of early death

For citation Nikitina O.V., Mikhailov I.P., Kudryashova N.Y., et al. Thrombolytic and anticoagulant therapy for pulmonary embolism with high and intermendiate risk of early death. Part 3. An effect on pulmonary perfusion with high and intermediate risk of early death. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2018; 7(3): 209–216. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-3-209-216 (In Russian)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments The study had no sponsorship

Affiliations

Nikitina Olga Vladimirovna, Cand. Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Resuscitation and Intensive Care for Surgical Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, ORCID: 0000-0002-3516-5492.

Mikhaylov Igor Petrovich, Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Department of Emergency Vascular Surgery, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, ORCID: 0000-0003-0265-8685.

Kudryashova Natalya Yevgeniyevna, Dr. Med. Sci., Chief Researcher of the Department of Radionuclide Studies, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, ORCID: 0000-0003-1647-1635.

Migunova Ekaterina Valentinovna, Cand. Med. Sci., Senior Researcher of the Department of Radionuclide Studies; N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, ORCID: 0000-0001-7521-487x.

Dorfman Aleksandr Grigoryevich, Dr. Med. Sci., Chief Researcher of the Department of Resuscitation and Intensive Care for Surgical Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department.

Avfukov Vladimir Ivanovich, Cand. Med. Sci., Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care for Surgical Patients, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Health Department, ORCID: 0000-0001-6736-9265.